

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 709 384 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
01.05.1996 Patentblatt 1996/18

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 401/06, C07D 413/06,  
C07D 417/06, A61K 31/445,  
A61K 31/55

(21) Anmeldenummer: 95116458.1

(22) Anmeldetag: 19.10.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT  
SE

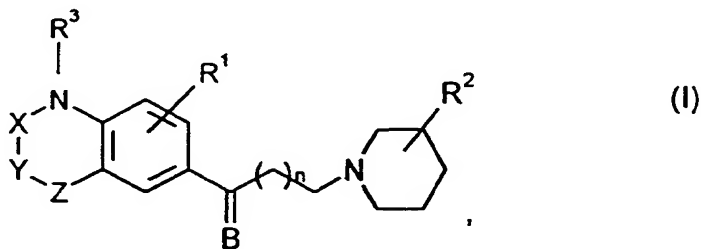
(30) Priorität: 31.10.1994 DE 4438810  
19.07.1995 DE 19526269

(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH  
D-64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:  
• Prücher, Helmut  
D-64646 Heppenheim (DE)  
• Leibrock, Joachim, Dr.  
D-64347 Griesheim (DE)  
• Gottschlich, Rudolf, Dr.  
D-64354 Reinheim (DE)  
• Schwartz, Harry, Dr.  
D-65719 Hofheim-Diedenberg (DE)

(54) Benzylpiperidinderivate mit hoher Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren

(57) Benzylpiperidinderivate der Formel I



worin

R<sup>1</sup> H, Hal oder Nitro,

R<sup>2</sup> eine unsubstituierte oder durch Hal am Aromaten substituierte Benzylgruppe in 2-, 3- oder 4-Stellung des Piperidinrings, mit der Maßgabe, daß R<sup>2</sup> ≠ 4-Benzyl, wenn X -CO-, Y und Z -CH<sub>2</sub>- und R<sup>1</sup> H bedeuten,

R<sup>3</sup> H oder A,

X -CO- oder -SO<sub>2</sub>-,

Y -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-, -S-, oder auch -CO-, wenn X -CO- und Z -NH-, -NA-,

Z -CH<sub>2</sub>-, -C(A)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CO-, -NH-, -NA-, -O-, oder eine Bindung,

wobei einer der Reste X, Y und Z -O-, -S- oder -NH- sein kann, jedoch X-Y bzw. Y-Z nicht -O-O-, -S-S-, -NH-O-, -O-NH-, -NH-NH-, -O-S-, -SO- ist,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen und

B O, H + OH,

EP 0 709 384 A1

## EP 0 709 384 A1

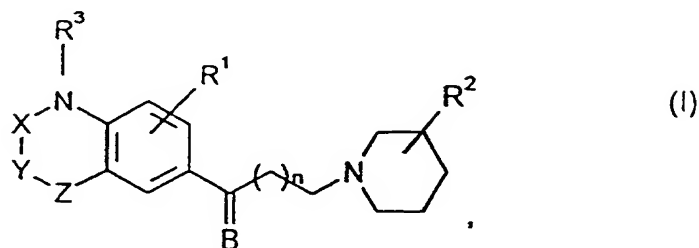
Hal F, Cl, Br oder I

n 0, 1, 2

bedeuten,  
sowie deren Salze zeigen eine hohe Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren und eignen sich zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Benzylpiperidinderivate der Formel I



20 worin

R<sup>1</sup> H, Hal oder Nitro,

R<sup>2</sup> eine unsubstituierte oder durch Hal am Aromaten substituierte Benzylgruppe in 2-, 3- oder 4-Stellung des Piperidinrings, mit der Maßgabe, daß R<sup>2</sup> ≠ 4-Benzyl, wenn X -CO-, Y und Z -CH<sub>2</sub>- und R<sup>1</sup> H bedeuten,

25 R<sup>3</sup> H oder A,

X -CO- oder -SO<sub>2</sub>-,

Y -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-, -S- oder auch -CO-, wenn X -CO- und Z -NH-, -NA-,

30 Z -CH<sub>2</sub>-, -C(A)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CO-, -NH-, -NA-, -O-, oder eine Bindung,

wobei einer der Reste X, Y und Z -O-, -S- oder -NH- sein kann, jedoch X-Y bzw. Y-Z nicht -O-O-, -S-S-, -NH-O-, -O-NH-, -NH-NH-, -O-S-, -S-O- ist,

35 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen und

B O, H + OH,

40 Hal F, Cl, Br oder I und

n 0, 1, 2

bedeuten,

45 sowie deren Salze.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Sie zeigen eine hohe Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren, insbesondere zur Glycin- Polyamin- und/oder NMDA-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors (NMDA = N-Methyl-D-aspartat). Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten. Ebenso können die neuen Wirkstoffe als Analgetika oder Anxiolytika sowie zur Behandlung von Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien oder Infarkten verwendet werden. Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Psychosen, bedingt durch überhöhte Aminosäurespiegel.

Der [<sup>3</sup>H]-CGP-39653-Bindungstest für die Glutamat-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors kann beispielsweise nach der Methode von M.A. Stills et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 192, 19-24 (1991), durchgeführt werden. Der Test für die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors ist durchführbar nach der Methode von M.B. Baron et al., beschrie-

ben in Eur. J. Pharmacol. 206, 149-154 (1991). Die in-vitro-Aminosäurefreisetzung ist gemäß der Methode von D. Lobner und P. Lipton (Neurosci. Lett. 117, 169-174 (1990)) nachweisbar.

Die Wirkung gegen Morbus Parkinson, d.h. die Potenzierung des L-DOPA-induzierten kontralateralen Drehens bei hemiparkinsonischen Ratten, ist nach der Methode von U. Ungerstedt und G.W. Arbuthnott, Brain Res 24, 485 (1970) nachweisbar.

Besonders geeignet sind die Verbindungen zur Behandlung oder Prophylaxe von Schlaganfällen sowie zum Schutz vor und zur Behandlung von Hirnödemen und Unterversorgungszuständen des Zentralnervensystems, vor allem Hypoxie oder Anoxie.

Die genannten Wirkungen können außerdem nach den Methoden nachgewiesen oder überprüft werden, wie sie in den folgenden Literaturstellen beschrieben sind:

J.W. McDonald, F.S. Silverstein und M.v. Johnston, Eur. J. Pharmacol. 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster und G.N. Woodruff, J. Neurosci. 7, 3343 (1987); S.M. Rothmann, J.H. Thurston, R.E. Hauhart, G.D. Clark und J.S. Soloman, Neurosci 21, 73 (1987) oder M.P. Goldbert, P.-C. Pham und D.W. Choi, Neurosci. Lett. 80, 11 (1987).

Die Verbindungen können daher als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden.

Ferner eignen sie sich als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze.

Die Gruppe A steht für Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, insbesondere für Methyl oder Ethyl, aber auch für Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl.

Die Gruppe Hal ist vorzugsweise Cl, weiterhin bevorzugt F.

Der Rest R<sup>1</sup> ist vorzugsweise H oder Cl.

Der Rest R<sup>2</sup> ist vorzugsweise unsubstituiertes Benzyl, ferner bevorzugt 2-, 3- oder 4-Fluorbenzyl, weiterhin 2-, 3- oder 4-Chlorbenzyl, 2-, 3- oder 4-Brombenzyl, 2-, 3- oder 4-Iodbenzyl.

Der Rest X ist vorzugsweise -CO-.

Der Rest Y ist vorzugsweise -NH-, ferner bevorzugt -CH<sub>2</sub>- oder -O-.

Der Rest Z ist vorzugsweise eine Bindung, ferner bevorzugt -CH<sub>2</sub>-, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- oder -O-.

Dementsprechend ist die Gruppe -X-Y-Z- bevorzugt -CO-NH-, ferner bevorzugt -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CO-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CO-CH<sub>2</sub>-O-, -CO-O-CH<sub>2</sub>-, -CO-NH-CH<sub>2</sub>- oder -CO-O- sowie auch -CO-S- oder CO-CH<sub>2</sub>-.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können auch durch die nachstehenden Formeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R<sup>1</sup> H bedeutet;

in Ib R<sup>1</sup> H oder Cl bedeutet;

in Ic -X-Y-Z- -CO-NH-, -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CO-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CO-CH<sub>2</sub>-O-, -CO-O-CH<sub>2</sub>-, -CO-NH-CH<sub>2</sub>- oder -CO-O- sowie auch -CO-S- oder -CO-CH<sub>2</sub>- bedeutet;

in Id -X-Y-Z- -CO-NH-, -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- bedeutet;

in Ie -X-Y-Z- -CO-NH- oder -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeutet;

in If R<sup>1</sup> H oder Cl und -X-Y-Z- -CO-NH-, -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- bedeuten;

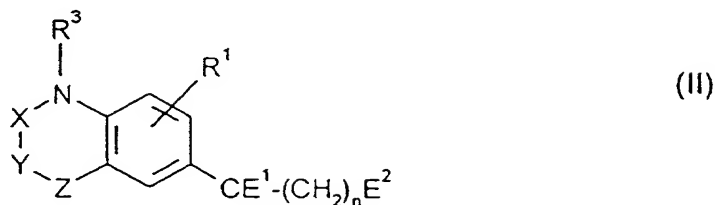
in Ig R<sup>1</sup> H oder Cl und -X-Y-Z- -CO-NH- oder -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten;

in Ih R<sup>1</sup> H und -X-Y-Z- -CO-NH- bedeuten.

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I' sowie Ia' bis Ih', die den Formeln I bzw. Ia bis Ih entsprechen, worin jedoch R<sup>2</sup> eine unsubstituierte Benzylgruppe bedeutet.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Benzylpiperidinderivaten der oben angegebenen Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch an Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere reduzierbare Gruppen und/oder eine oder mehrere zusätzliche Bindungen enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt,

oder daß man eine Verbindung der Formel II



worin

15 E¹ O oder H + OH,

E² Cl, Br, J oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeuten oder

20 E¹ und E² zusammen auch ein O-Atom bedeuten können und

R¹, R³, X, Y, Z und n die angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

35 R² die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

und/oder daß man eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze umwandelt.

40 Die Verbindungen der Formel I werden in der Regel nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart oder in J. March, Adv. Org. Chem., 3rd Ed., J. Wiley & Sons (1985)) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

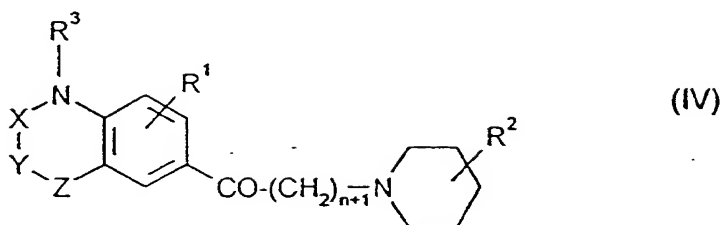
45 Die Ausgangsstoffe sind in der Regel bekannt, oder sie können in Analogie zu bekannten Stoffen nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Sie können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

50 Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen, wobei man weitere Zwischenprodukte isolieren kann.

Die einzelnen Verfahrensvarianten werden im folgenden näher erläutert.

Verbindungen der Formel I, in denen B H + OH bedeutet, werden bevorzugt hergestellt durch Reduktion entsprechender Vorprodukte, die reduzierbare Gruppen und/oder zusätzliche Bindungen enthalten. Bevorzugt werden sie aus

den entsprechenden Ketonen der Formel IV



15 worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z und n die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, hergestellt.

20 Sie und die durch die Formel I definierten Ketone sind z.B. erhältlich durch Friedel-Crafts-Acylierung der in der Regel bekannten Verbindungen der Formel V



mit entsprechenden endständig chlorierten Alkylcarbonsäurechloriden, insbesondere mit Chloracetylchlorid, 1-Chlorpropionylchlorid oder mit 1-Chlorbutyrylchlorid, und anschließende Reaktion mit einem 2-, 3- oder 4-R<sup>2</sup>-piperidin der Formel III.

35 Als Reduktionsmittel eignen sich vorzugsweise katalytisch erregter oder naszierender Wasserstoff sowie komplexe Metallhydride, z.B. Alkalimetall-aluminium- oder Alkalimetall-bor-hydride.

Als Katalysatoren bei katalytischen Hydrierungen kommen bevorzugt Edelmetallkatalysatoren wie Platin oder Palladium in Betracht, die auf einem Träger wie Kohle vorliegen können, ferner Raney-Metalle wie Raney-Nickel oder Kupfer-Chrom-Oxid. Hydrierungen werden zweckmäßig bei Drucken zwischen 0 und 200 bar und bei Temperaturen zwischen 40 0 und 150°, vor allem zwischen 15 und 100° ausgeführt.

Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Methyl-tert.-butylether, Ester wie Ethylacetat, Amide wie Dimethylformamid (DMF), Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO).

Bevorzugt ist die Reduktion der Ketone IV mit einem komplexen Metallhydrid, insbesondere NaBH<sub>4</sub>. Diese wird 45 zweckmäßig in einem Alkohol wie Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 30°, vorzugsweise 5 und 15° vorgenommen. Bei schwer löslichen Ausgangsstoffen empfiehlt sich ein Zusatz eines weiteren Lösungsmittels wie THF. Das Reduktionsmittel wird zweckmäßig in großem Überschuß eingesetzt, z.B. im Molverhältnis 1:1.

Bei der Reduktion der Ketone IV entsteht in der Regel ein Gemisch der beiden epimeren Hydroxyverbindungen. Verwendet man ein chirales Reduktionsmittel, z.B. (+)- oder (-)-β-Chlor-diisopinocampheyl-boran, so kann man auch 50 bevorzugt oder ausschließlich eines der Epimeren erhalten. Das gleiche gelingt durch Reduktionen mit dazu geeigneten Mikroorganismen, insbesondere solchen der Gattungen Candida oder Rhodotorula, z.B. Rhodotorula mucilaginosa.

Verbindungen der Formel I, in denen B H + OH bedeutet, sind ferner erhältlich durch Reaktion von Halohydrinen oder Epoxiden der Formel II mit 2-, 3- oder 4-R<sup>2</sup>-Piperidinen der Formel III.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind beispielsweise erhältlich durch die genannte Friedel-Crafts-Acylierung von 55 Verbindungen der Formel V und gegebenenfalls anschließende Reduktion sowie, falls erwünscht, HCl-Abspaltung unter Epoxid-Bildung.

Verbindungen der Formel III sind in der Regel bekannt und im Handel erhältlich.

Die Umsetzung von II mit III gelingt zweckmäßig in Anwesenheit oder Abwesenheit eines der genannten Lösungsmittel in Gegenwart oder Abwesenheit eines Kondensationsmittels, z.B. einer Base, bei Temperaturen zwischen -20

und 200°, vorzugsweise 0 und 100°. Als Basen eignen sich z.B. Alkalimetallhydroxide wie NaOH oder KOH, Alkalimetallcarbonate wie  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  oder  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tertiäre Amine wie Triethylamin oder Pyridin. Als Lösungsmittel ist Ethanol, als Base Triethylamin besonders bevorzugt.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden. Für diese Umsetzung kommen Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoessäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens zwei Asymmetriezentren, wenn  $\text{R}^2 = 2\text{- oder } 3\text{-Benzyl}$  und  $\text{B} = \text{H} + \text{OH}$  ist. Sie können daher bei ihrer Herstellung als Gemisch von Racematen oder, falls optisch aktive Ausgangsstoffe verwendet werden, auch in optisch aktiver Form erhalten werden. Aus den Racematgemischen kann man die einzelnen Racemate, beispielsweise durch Umkristallisieren aus inerten Lösungsmitteln, in reiner Form isolieren. Erhaltene Racemate können, falls erwünscht, nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem Racemat durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Diacetylweinsäure, Camphersulfonsäuren, Mandelsäure, Äpfelsäure oder Milchsäure. Die verschiedenen Formen der Diastereomeren können in an sich bekannter Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt, und die optisch aktiven Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise aus den Diastereomeren in Freiheit gesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nichtchemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Schmerzzuständen, aber auch zur Minderung der Folgeschäden nach einer Ischämie verwendet werden. Besonders eignen sich die Verbindungen zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen bzw. von Erkrankungen, die durch eine Fehlfunktion an der Glycin- Polyamin- oder Glutamat-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors hervorgerufen werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. Prozentangaben bedeuten Gewichtsprozente. Die Bezeichnungen "S" und "R" beziehen sich auf das chirale C-Atom im Piperidinring, sofern nichts anderes angegeben ist.

In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser oder verdünnte Natronlauge hinzu, extrahiert mit Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.  $[\alpha] = [\alpha]_{\text{D}}^{20}$ , c = 1 in DMSO.

### Beispiel 1

Eine Lösung von 36,2 g 1,2,3,4-Tetrahydro-6-(2-(3-benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-chinolin-2-on ("A"; Racemat; erhältlich durch Reaktion von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-on mit Chloracetylchlorid/ $\text{AlCl}_3$ /DMF zu 6-Chloracetyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on ("B") und anschließende Umsetzung mit (racemischem) 3-Benzyl-piperidin in Ethanol in Gegenwart von Triethylamin) in 725 ml Methanol wird mit 3,8 g  $\text{NaBH}_4$  versetzt und dann 2 Std. bei 10° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf (Natronlauge/Dichlormethan) und erhält 6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on, Racemat ("C").

Analog erhält man mit  $\text{NaBH}_4$ :

aus (S)-"A" (F. 155-157°;  $[\alpha] +18,8^\circ$ ; erhältlich aus "B" und 3S-Benzyl-piperidin):  
(S)-"C"; Hydrochlorid, F. 209-211°;  $[\alpha] +30,4^\circ$ ;

aus (R)-"A" (erhältlich aus "B" und 3R-Benzyl-piperidin):  
(R)-"C"; F. 136-138°; Hydrochlorid, F. 209-211°;  $[\alpha] -37,5^\circ$ ;

aus 1,2,3,4-Tetrahydro-6-(2-(2-benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-chinolin-2-on ("D"; Racemat; erhältlich durch Reaktion von "B" mit 2-Benzyl-piperidin):

6-(2-(2-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on, Racemat ("E");

aus (S\*)-"D" (erhältlich aus "B" und 2S\*-Benzyl-piperidin):  
(S\*)-"E", Harz;

aus (R\*)-"D" (erhältlich aus "B" und 2R\*-Benzyl-piperidin):  
(R\*)-"E", Harz;

aus 7-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-3-on ("F"; erhältlich durch Reaktion von 2,3-Dihydro-1,4-benzoxazin-3-on mit Chloracetylchlorid zu 7-Chloracetyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-3-on ("G"), dann Umsetzung mit 3-Benzyl-piperidin):

7-(2-(3-Benzylpiperidino)-1-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-3-on, Racemat ("H");

aus (S)-"F" (erhältlich aus "G" und 3S-Benzyl-piperidin):  
(S)-"H"; Hydrochlorid, amorph, Zers. bei 130°;  $[\alpha] +25,0^\circ$ ;

aus (R)-"F" (erhältlich aus "G" und 3R-Benzyl-piperidin):  
(R)-"H", Hydrochlorid, amorph, Zers. bei 117°;  $[\alpha] -24,5^\circ$ ;

aus 7-(2-(2-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-3-on ("I"; Racemat; erhältlich durch Reaktion von "G" mit 2-Benzyl-piperidin):

7-(2-(2-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-3-on, Racemat ("J");

aus (S\*)-"I" (erhältlich aus "G" und 2S\*-Benzyl-piperidin):  
(S\*)-"J", F. 132-135°;  $[\alpha] -26,0^\circ$ ;

aus (R\*)-"I" (erhältlich aus "G" und 2R\*-Benzyl-piperidin):  
(R\*)-"J", F. 135° (Zers.);  $[\alpha] +27,0^\circ$ ;

aus 5-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-2,3-dihydro-benzimidazol-2-on ("K"; erhältlich durch Reaktion von 2,3-Dihydro-benzimidazol-2-on mit Chloracetylchlorid zu 5-Chloracetyl-2,3-dihydro-benzimidazol-2-on ("L"), dann Umsetzung mit 3-Benzyl-piperidin):

5-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-benzimidazol-2-on, Racemat ("M");



aus (S)-"K" (erhältlich aus "L" und 3S-Benzyl-piperidin):  
(S)-"M", F. 164-167°;  $[\alpha] +30,7^\circ$ ;

aus (R)-"K" (erhältlich aus "L" und 3R-Benzyl-piperidin):  
(R)-"M", F. 163-166°;  $[\alpha] -31,7^\circ$ ;

aus 5-(2-(2-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-2,3-dihydro-benzimidazol-2-on ("N"; erhältlich durch Reaktion von "L" mit 2-Benzyl-piperidin):

5-(2-(2-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-benzimidazol-2-on, Racemat ("O");

aus (S\*)-"N" (erhältlich aus "L" und 2S\*-Benzyl-piperidin):  
(S\*)-"O";

aus (R\*)-"N" (erhältlich aus "L" und 2R\*-Benzyl-piperidin):  
(R\*)-"O";

aus 6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on ("P"; erhältlich durch Reaktion von 2,3-Dihydro-benzoxazol-2-on mit Chloracetylchlorid zu 6-Chloracetyl-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on ("Q"), dann Umsetzung mit 3-Benzyl-piperidin):

6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on, Racemat ("R");

aus (S)-"P" (erhältlich aus "Q" und 3S-Benzyl-piperidin):  
(S)-"R", amorph, Zers. bei 159°;  $[\alpha] +23,8^\circ$ ;

aus (R)-"P" (erhältlich aus "Q" und 3R-Benzyl-piperidin):  
(R)-"R", amorph, Zers. bei 142°;  $[\alpha] -24,0^\circ$ .

## Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man durch NaBH<sub>4</sub>-Reduktion der nachstehenden Ketone

6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(2-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-oxo-ethyl)-2,3-dihydro-benzothiazol-2-on

bzw. ihrer Enantiomeren die nachstehenden Verbindungen:

6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on  
6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on  
6-(2-(3R-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on, Hydrochlorid, F. 221-222°;  $[\alpha] +46,8^\circ$   
6-(2-(3R-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on, Hydrochlorid, F. 201-203°;  $[\alpha] -29,1^\circ$   
6-(2-(2-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(2S\*-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(2R\*-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3R-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3R-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-chinolin-2-on  
6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-2-on  
6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-2-on  
6-(2-(3R-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-2-on

6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on  
 6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on; F. 157-160°;  $[\alpha]$  +29,7°;  
 6-(2-(3R-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on; F. 158-162°;  $[\alpha]$  -27,9°;  
 6-(2-(3-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-benzothiazol-2-on  
 5 6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-benzothiazol-2-on  
 6-(2-(3R-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-2,3-dihydro-benzothiazol-2-on.

**Beispiel 3**

10 Eine Lösung von 7,1 g (+)- $\beta$ -Chlor-diisopinocampheyl-boran in 20 ml Ether wird unter N<sub>2</sub> auf -70° gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 1 g (S)-"A" in 15 ml THF versetzt. Man rührt noch 2 Std., läßt das Gemisch durch 16 Std. Stehen sich auf Raumtemperatur erwärmen und versetzt mit wässrig-methanolischer Salzsäure. Man trennt die Phasen, wäscht die wässrige Phase mit Hexan und macht mit NaOH alkalisch. Übliche Aufarbeitung liefert 6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1R\*-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on, Hydrochlorid, F. 218-219° (Zers.).

15 Analog erhält man mit (-)- $\beta$ -Chlor-diisopinocampheyl-boran aus (S)-"A" das 6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1S\*-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on, Hydrochlorid, F. 221-223°.

**Beispiel 4**

20 Eine Lösung von 100 mg (S)-"A" in 10 ml Ethanol wird zugesetzt zu einer Kultur von Rhodotorula mucilaginosa in 1000 ml einer Nährlösung, die 1 % Hefeextrakt, 2 % Pepton aus Casein, 2 % Glucose und 0,1 % KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> enthält. Das Gemisch wird unter ständigem Schütteln 72 Std. bei 28° inkubiert. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 6-(2-(3S-Benzyl-piperidino)-1S\*-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on, Hydrochlorid, F. 221-223°.

**Beispiel 5**

25 Ein Gemisch von 18,9 g 1,2,3,4-Tetrahydro-6-oxiranyl-chinolin-2-on (erhältlich durch Reduktion von "B" mit NaBH<sub>4</sub> zu 6-(2-Chlor-1-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on und anschließende Behandlung mit Triethylamin in Ethanol bei 20°), 17,5 g 3R-Benzyl-piperidin, 15 g Triethylamin und 1000 ml Ethanol wird 2 Std. gekocht. Nach dem Abkühlen arbeitet man wie üblich auf und erhält 6-(2-(3R-Benzyl-piperidino)-1-hydroxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-on ((R)-"C"), F. 136-138°.

**Beispiel 6****35 6-(3-Chlor-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on**

20 g Aluminiumchlorid (0,15 mol) werden in 100 ml Dichlormethan aufgenommen. Bei maximal 20 °C werden unter Rühren portionsweise 7,43 g 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolin-2-on (0,05 mol) hinzugefügt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird 30 Minuten nachgerührt. Anschließend wird unter Rühren bei einer Temperatur von maximal 25 °C eine  
 40 Lösung, bestehend aus 6,98 g 3-Chlorpropionsäurechlorid (0,055 mol) und 50 ml Dichlormethan, zugetropft und noch eine Stunde nachgerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das erhaltene Reaktionsgemisch in 300 g Eis eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit reichlich Wasser und geringen Mengen Methanol gewaschen. Durch die Reaktion wird ein geringfügig polareres Produkt als das Ausgangsmaterial gebildet, das sich dünnschichtchromatographisch mit einem Elutionsmittel, bestehend aus Chloroform und Methanol im Mischungsverhältnis 95:5, abtrennen läßt. Ausbeute:  
 45 11,37 g 6-(3-Chlor-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on (95,3 % der Theorie); Fp: >270 °C

**Beispiel 7****50 5-(3-Chlor-1-oxopropyl)-6-chlor-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on**

44,68 g Aluminiumchlorid (0,335 mol) werden in einen Reaktionskolben vorgelegt. Unter Rühren werden langsam 4,9 ml DMF zugetropft, wobei die Temperatur auf etwa 56 °C ansteigt. Zu diesem Gemisch werden 6,9 ml 3-Chlorpropionsäurechlorid (0,072 mol) hinzugefügt. Anschließend werden langsam portionsweise 8,07 g 6-Chlor-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on (0,048 mol) hinzugefügt und eine Stunde bei 80 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das  
 55 erhaltene Reaktionsgemisch in 400 g Eis eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit reichlich Wasser und geringe Mengen Aceton gewaschen. Die Umsetzung führt zu einem geringfügig unpolareren Produkt, das sich dünnschichtchromatographisch mit einem Elutionsmittel, bestehend aus Chloroform und Methanol im Mischungsverhältnis 9:1, abtrennen läßt. Ausbeute: 9,72 g 5-(3-Chlor-1-oxopropyl)-6-chlor-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on (78,2 % der Theorie); Fp: 201-204 °C

**Beispiel 8**6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on

5 2,39 g 6-(3-Chlor-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on (0,01 mol), 40 ml Acetonitril, 2,30 g 4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin (0,01 mol) und 4,05 g Triethylamin (0,04 mol) werden zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung führt zu einem geringfügig unpolareren Produkt als 4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin, das sich dünnschichtchromatographisch mit einem Elutionsmittel, bestehend aus Chloroform und Methanol im Mischungsverhältnis 9:1, abtrennen läßt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Anschließend wird das erhaltene Produkt chromatographisch an einer Kieselgelsäule gereinigt, wodurch das Umsetzungsprodukt in Form von farblosen Kristallen erhalten wird, die nochmals aus einem Methanol/Diethylether-Gemisch umkristallisiert werden. Ausbeute: 2,43 g 6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on (61,5 % der Theorie); Fp: 206-208 °C

Analog wurden weiterhin folgende Verbindungen hergestellt:

- 15 aus 5-(3-Chlor-1-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und 4-(4-Fluorbenzyl)piperidin  
5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperidino]-1-oxopropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 187 - 190 °C
- aus 5-(3-Chlor-1-oxopropyl)-2,3-dihydroindol-2-on und 4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin  
20 5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-2,3-dihydroindol-2-on, Smp. 172 - 173 °C
- aus 7-Chlor-6-(3-chlor-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und 4-(4-Fluorbenzyl)piperidin  
6-(3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 151 - 156 °C
- 25 aus 5-Fluor-6-(3-chlor-1-oxopropyl)-1H-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on und 4-(4-Fluorbenzyl)piperidin  
5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 197 - 199 °C
- aus 6-(3-Chlor-1-oxopropyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on und 4-Benzylpiperidin  
6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-3-methylbenzoxazol-2-on, Smp. 131 - 132 °C
- 30 aus 7-Chlor-6-(3-chlor-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und 4-Benzylpiperidin  
6-(3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 146-147 °C

**Beispiel 9**6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on

1,60 g 6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on (0,00405 mol) werden in 20 ml Methanol suspendiert, unter Rühren und Kühlen mit einem Eis/Wasser-Gemisch werden portionsweise 0,15 g NaBH<sub>4</sub> (0,00405 mol) zugegeben.

Anschließend wird 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur vollständigen Umsetzung der Edukte wird anschließend nochmals NaBH<sub>4</sub> in kleinen Portionen zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch mit etwa 50 ml Wasser verdünnt, der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus einem Methanol/Wasser-Gemisch umkristallisiert. Ausbeute: 1,11 g 6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on (68,9 % der Theorie); Fp: 183- 185 °C

Analog wurden weiterhin folgende Verbindungen hergestellt:

- aus 7-(3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-on und NaBH<sub>4</sub>  
7-(3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-on, Smp.: 182-183 °C
- 50 aus (-)-5-{3-[(3R)-3-Benzylpiperidino]-1-oxopropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-5-{3-[(3R)-3-Benzylpiperidino]-1-hydroxypropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Zersetzung ab 95 °C
- aus (+)-5-{3-[(3S)-3-Benzylpiperidino]-1-oxopropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
55 (+)-5-{3-[(3S)-3-Benzylpiperidino]-1-hydroxypropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Zersetzung ab 96 °C
- aus 5-[3-(4-Benzylpiperidino)-1-oxopropyl]-2,3-dihydroindol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
5-[3-(4-Benzylpiperidino)-1-hydroxypropyl]-2,3-dihydroindol-2-on, Smp. 127-129 °C

# EP 0 709 384 A1

- aus (-)-5-[3-[(3R)-2-Benzylpiperidino]-1-oxopropyl]-2,3-dihydroindol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-5-[3-[(3R)-2-Benzylpiperidino]-1-hydroxypropyl]-2,3-dihydroindol-2-on, Smp. 160-164 °C
- 5 aus (+)-5-[3-[(3S)-3-Benzylpiperidino]-1-oxopropyl]-2,3-dihydroindol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-5-[3-[(3S)-3-Benzylpiperidino]-1-hydroxypropyl]-2,3-dihydroindol-2-on, Smp. 160-164 °C
- aus 6-[3-(4-Benzyl-1-piperidiny)-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-(4-Benzyl-1-piperidiny)-1-hydroxypropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on, Smp. 146-149 °C
- 10 aus (-)-6-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-6-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on, Smp. 130 - 133°C
- aus 6-[3-(4-Benzyl-1-piperidiny)-1-oxopropyl]-8-chlor-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-(4-Benzyl-1-piperidiny)-1-hydroxypropyl]-8-chlor-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 93 - 95 °C
- 15 aus (+)-6-[3-[(3S)-2-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-6-[3-[(3S)-2-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on, Smp. 128-130 °C
- 20 aus 6-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-8-chlor-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-8-chlor-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Harz
- aus 6-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-8-chlor-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-8-chlor-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Harz
- 25 aus 7-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-on und NaBH<sub>4</sub>  
7-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-on, Smp. 128-132 °C
- aus 7-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-on und NaBH<sub>4</sub>  
7-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-on, Smp. 132-140 °C
- 30 aus 6-[3-(4-Benzylpiperidino)-1-oxopropyl]-5-chlor-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-(4-Benzylpiperidino)-1-hydroxypropyl]-5-chlor-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on, Zersetzung ab 94 °C
- aus (-)-6-[3-[(3R)-3-Benzylpiperidino]-1-oxopropyl]-5-chlor-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-6-[3-[(3R)-3-Benzylpiperidino]-1-hydroxypropyl]-5-chlor-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, Zersetzung ab 98 °C
- 35 aus (+)-6-[3-[(3S)-3-Benzylpiperidino]-1-oxopropyl]-5-chlor-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-6-[3-[(3S)-3-Benzylpiperidino]-1-hydroxypropyl]-5-chlor-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, Zersetzung ab 98 °C
- 40 aus 6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 137-138 °C
- aus 6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 181-184 °C
- 45 aus (-)-6-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-6-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 182 °C
- 50 aus 6-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 182-185 °C
- aus (+)-6-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidiny]-1-oxopropyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-6-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidiny]-1-hydroxypropyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 123-125°C
- 55 aus (-)-6-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidiny]-1-oxopropyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-6-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidiny]-1-hydroxypropyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 122-125 °C

# EP 0 709 384 A1

- aus 6-(3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxoethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-(3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxyethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 224-227 °C
- 5 aus 5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperidino]-1-oxopropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperidino]-1-hydroxypropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 218-221 °C
- aus 5-{3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl}-6-chlor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
5-{3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl}-6-chlor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 233-236 °C
- 10 aus (-)-5-[[3-(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-chlor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-5-[[3-(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-6-chlor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Zersetzung ab 115 °C
- 15 aus (+)-5-{3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-6-chlor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-5-{3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl}-6-chlor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Zersetzung ab 94 °C
- aus 6-Chlor-5-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-Chlor-5-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 246-248 °C
- 20 aus 6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, Smp. 177-178 °C
- 25 aus 5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-2,3-dihydroindol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl}-2,3-dihydroindol-2-on, Smp. 154-155 °C
- aus 7-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
7-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on, Smp. 140-141 °C
- 30 aus 6-(3-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
6-(3-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 220-222 °C
- aus 7-{3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
7-{3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on, Harz
- 35 aus (-)-6-{2-[(3S)-3-Benzylpiperidino]-1-oxoethyl}-5-chlor-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-6-{2-[(3S)-3-Benzylpiperidino]-1-hydroxyethyl}-5-chlor-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on-Hydrochlorid, Zersetzung ab 147 °C
- 40 aus (+)-6-{2-[(3R)-3-Benzylpiperidino]-1-oxoethyl}-5-chlor-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-6-{2-[(3R)-3-Benzylpiperidino]-1-hydroxyethyl}-5-chlor-2,3-dihydro-benzoxazol-2-on-Hydrochlorid, Zersetzung ab 144 °C
- 45 aus (+)-6-{2-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxoethyl}-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-6-{2-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxyethyl}-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Zersetzung bei 107-117 °C
- aus (-)-6-{2-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxoethyl}-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-6-{2-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxyethyl}-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, amorph
- 50 aus 7-[2-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxoethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
7-[2-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxyethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on-Hydrochlorid, Zersetzung bei 238-239 °C
- 55 aus (-)-7-{2-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxoethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-7-{2-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxyethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on-Dihydrochlorid-hydrat, Smp. 115-118 °C

## EP 0 709 384 A1

- aus (+)-7-{2-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxoethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-7-{2-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxyethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on-Dihydrochlorid-Hydrat, Smp. 115-118 °C
- 5 aus (+)-6-(2-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxoethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(+)-6-(2-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxyethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 119-120 °C
- aus (-)-6-(2-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxoethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
(-)-6-(2-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxyethyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, Smp. 119-125 °C
- 10 aus 5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 244-247 °C
- aus (-)-5-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
15 (-)-5-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -15,1° (DMSO)
- aus (+)-5-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
20 (+)-5-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -15,8° (DMSO)
- aus 5-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und NaBH<sub>4</sub>  
5-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 202-205 °C

### Beispiel 10

#### 5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on

- 30 a) 2,25 g (0,01 mol) des analog Beispiel 6 hergestellten 5-(3-Chloro-1-oxopropyl)-2,3-dihydrobenzimidazol-2-ons werden in 40 ml Acetonitril aufgenommen. Zu diesem Gemisch werden unter Rühren 1,75 g 4-Benzylpiperidin (0,01 mol) und 3,04 g Triethylamin (0,03 mol) hinzugefügt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und mit 70 ml Wasser geschüttelt. Die Phasen werden getrennt. Nach dem Trocknen der organischen Phase wird unter Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert.
- 35 Ausbeute: 3,64 g 5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on
- b) Die Reaktion wird wie in a) durchgeführt, jedoch wird der in der Reaktion entstandene Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Anschließend wird das Rohprodukt in 200 ml Dichlormethan und 10 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird filtriert und getrocknet. Nach dem Trocknen wird unter Vakuum das Lösungsmittelgemisch abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wird chromatographisch an einer Kieselgelsäule mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch als Elutionsmittel aufgetrennt, wobei neben dem Umsetzungsprodukt unpolare Verunreinigungen erhalten werden. Das in Form von gelben Kristallen erhaltene Reaktionsprodukt wird in Aceton aufgekocht und umkristallisiert.
- 40 Ausbeute: 1,52 g 5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on (41,9% der Theorie); Fp: 183-186 °C

Analog wurden weiterhin folgende Verbindungen hergestellt:

- 50 aus 6-(3-Chlor-1-oxopropyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on und 4-Benzylpiperidin  
6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, Smp. 161-162 °C
- aus 7-(3-Chlor-1-oxopropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on und 4-Benzylpiperidin  
7-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on, Harz
- 55 aus 7-(3-Chlor-1-oxopropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on und 3-R-Benzylpiperidin  
7-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on, Harz

- aus 6-Fluor-5-(3-chlor-1-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on und 4-Benzylpiperidin  
5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 205-206 °C
- aus 5-(3-Chlor-1-oxopropyl)-2,3-dihydro-1-methyl-benzimidazol-2-on und 4-Benzylpiperidin  
5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1-methylbenzimidazol-2-on, Smp. 154-157 °C
- aus 6-Fluor-5-(3-chlor-1-oxopropyl)-1H-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on und 3-R-Benzylpiperidin  
(-)-5-[3-[(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 193-194 °C
- aus 6-Fluor-5-(3-chlor-1-oxopropyl)-1H-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on und 3-S-Benzylpiperidin  
(+)-5-[3-[(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, Smp. 192-194 °C
- aus 6-(3-Chlor-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on und 4-Benzylpiperidin  
6-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on, Smp 196-199 °C
- aus 6-(3-Chlor-1-oxopropyl)-2,3-dihydrobenzoxazol und 4-(4-Fluorbenzyl)piperidin  
6-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, Smp. 168-173 °C

### Beispiel 11

#### 5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-2,3-dihydro-2-oxo-benzimidazol

3,64 g (0,01 mol) des Reaktionsprodukts aus Beispiel 10 werden in 40 ml Methanol suspendiert. Zu dieser Suspension werden unter Rühren und Kühlung mit einer Eis/Wasser-Mischung portionsweise 0,38 g NaBH<sub>4</sub> (0,01 mol) gegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur eine Stunde nachgerührt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit 60 ml Wasser verdünnt und noch 30 Minuten gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit 50 ml Methanol gekocht bis sich feine hellgelbe Kristalle gebildet haben. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen. Ausbeute: 2,34 g 5-[3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-2,3-dihydro-2-oxo-benzimidazol (64,1 % der Theorie); Fp: 240-244 °C

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

### Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

### Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

### Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> x 12 H<sub>2</sub>O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann beispielsweise in Form von Augentropfen verwendet werden.

### Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

### Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

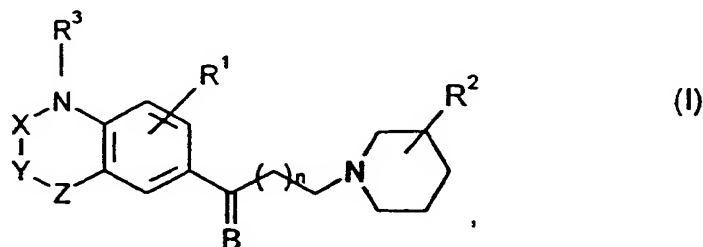
Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

**Patentansprüche****1. Benzylpiperidinderivate der Formel I**

worin

R¹ H oder Hal, Nitro,

R² eine unsubstituierte oder durch Hal am Aromaten substituierte Benzylgruppe in 2-, 3- oder 4-Stellung des Piperidinrings, mit der Maßgabe, daß R² ≠ 4-Benzyl, wenn X -CO-, Y und Z -CH₂- und R¹ H bedeuten,

R³ H oder A,

X -CO- oder -SO₂-,

Y -CH₂-, -NH-, -O-, -S- oder auch -CO-, wenn X -CO- und Z -NH-, -NA-,

Z -CH₂-, -C(A)₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CO-, -NH-, -NA-, -O-, oder eine Bindung,

wobei einer der Reste X, Y und Z -O-, -S- oder -NH- sein kann, jedoch X-Y bzw. Y-Z nicht -O-O-, -S-S-, -NH-O-, -O-NH-, -NH-NH-, -O-S-, -S-O- ist,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen und

B O, H + OH,

Hal F, Cl, Br oder I

n 0, 1, 2

bedeuten,  
sowie deren Salze.



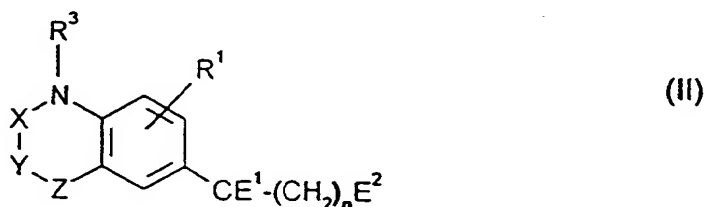
2.

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1-hydroxy-2-(3-benzyl-piperidino)-ethyl)-chinolin-2-on, dessen Diastereomere und Enantiomere sowie die Salze dieser Verbindungen.

b) 5-[3-(4-Benzylpiperidino)-1-hydroxypropyl]-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol

c) 5-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperidino]-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on

3. Verfahren zur Herstellung von Benzylpiperidinderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (II)



worin

E¹ O oder H + OH,

E² Cl, Br, J oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeuten oder

E¹ und E² zusammen auch ein O-Atom bedeuten können und

R¹, R³, X, Y, Z und n die angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

R² die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,  
und/oder

daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch an Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere reduzierbare Gruppen und/oder eine oder mehrere zusätzliche Bindungen enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt,  
und/oder daß man eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- und/oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

## EP 0 709 384 A1

6. Verwendung Von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Ischämie.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei der Bekämpfung von Krankheiten.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 95 11 6458

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	US-A-4 455 422 (BANNO KAZUO ET AL) 19.Juni 1984 * das ganze Dokument * ---	1-8	C07D401/06 C07D413/06 C07D417/06 A61K31/445 A61K31/55
X	EP-A-0 351 282 (SYNTHELABO) 17.Januar 1990 * das ganze Dokument * ---	1-8	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 006 no. 239 (C-137), 26.November 1982 & JP-A-57 142972 (OTSUKA SEIYAKU KK) 3.September 1982, (Siehe auch C.A. 98:143285f) * Zusammenfassung * ---	1-8	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 23, 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 233858f, CHENARD ET AL. 'Oxindole N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists' & Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3(1), 91-94 * Zusammenfassung * ---	1-8	
A	FR-A-2 688 504 (SYNTHELABO) 17.September 1993 * das ganze Dokument * -----	1-8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>1.Februar 1996</b>	Prüfer <b>Steendijk, M</b>
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 (03.82) (P04/C03)